

Farmaceutsko-tehnološki aspekti preparata za prevenciju i lečenje poremećaja venske cirkulacije

Ljiljana Đekić*, Danina Krajišnik, Jelena Đuriš, Marija Primorac

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Univerzitet u Beogradu –
Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

(* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359)

Kratak sadržaj

Farmakoterapija dubokih i superficijalnih venskih tromboza sprovodi se u cilju ublažavanja simptoma, prevencije ili lečenja akutne i hronične venske insuficijencije i komplikacija kao što su plućna embolija i varikozni ulkusi. Osnovu terapije čine: trombolitici (streptokinaza, alteplaza), antikoagulansi (heparin, heparini male molekulske mase, fondaparinuks, varfarin, acenokumarol, dabigatraneteksilat, rivaroksaban) i vazoprotektivi za oralnu upotrebu (kalcijum-dobesilat, bioflavonoidi i biljni ekstrakti sa vazoprotektivnim delovanjem), primenu na koži (heparin, heparinodi, escin, trokserutin) i rektalnoj sluzokoži (heparin u kombinaciji sa kortikosteroidima, lokalnim anestheticima, epitelizansima i/ili adstringensima). Registrovani su preparati za parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava (u obliku praškova za rastvore i rastvora za *i.v.* injekcije/infuzije ili rastvora za *s.c.* injekcije), peroralnu primenu antikoagulanasa i vazoprotektiva (u obliku neobloženih tableta, film tableta i tvrdih kapsula), kao i preparati sa vazoprotektivnim delovanjem za primenu na koži (u obliku kremova, hidrofilnih gelova, masti i pasta) i rektalnu primenu (u obliku supozitorija, rektalnih masti i rektalnih pena). Odgovarajućim izborom oblika aktivne supstance (niskomolekularne frakcije heparina, pro-lek dabigatraneteksilat), postupaka tehnološke obrade (mikronizacija, nanonizacija, rekristalizacija, peletizacija), korišćenjem pomoćnih supstanci kao što su solubilizatori i inhenseri apsorpcije ili perkutane penetracije/permeacije, inkorporiranjem aktivne supstance u odgovarajući vehikulum/podlogu/bazu i/ili inkapsulacijom u pogodan nosač (npr. liposomi), mogu se unaprediti biofarmaceutski profil preparata, aderenza, efikasnost i bezbednost terapije.

Ključne reči: antitrombotička sredstva; vazoprotektivi;
konvencionalni farmaceutski oblici; liposomski geli; rektalne pene;
oblozi za rane.

1. Uvod

Venska oboljenja spadaju u grupu najmasovnijih oboljenja savremenog čoveka. Profilaksa, pravovremeno dijagnostikovanje i lečenje poremećaja venske cirkulacije je od izuzetnog značaja za popravljjanje kvaliteta života pacijenata i prevenciju razvoja hroničnih stanja i komplikacija, kao što su hronična venska insuficijencija (HVI), venski ulkusi (rane) potkolenice i plućna embolija (PE). Metode lečenja poremećaja venske cirkulacije zavise od vrste i uzroka oboljenja i obuhvataju: sprovođenje opštih mera (odgovarajuća fizička aktivnost, smanjenje statičkog opterećenja nogu i telesne težine), nošenje elastično-kompresivnih zavoja i čarapa, primenu farmaceutskih preparata sa antikoagulansima i vazoprotektivima i izvođenje hirurških procedura [1-6]. Na tržištu su registrovani različiti lekovi u konvencionalnim i/ili savremenim farmaceutskim oblicima za: parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava (heparinski antikoagulansi, antitrombin III i fibrinolitički enzimi), peroralnu primenu vazoprotektiva i antikoagulanasa iz grupe anataagonista vitamina K, direktnih inhibitora antitrombina ili faktora Xa, i lokalnu primenu antihemoroidalnih i antivarikoznih sredstava.

2. Farmaceutski preparati za parenteralnu primenu antitrombotičkih sredstava

Farmaceutski preparati za parenteralnu primenu heparinskih antikoagulanasa (heparin, heparini male molekulske mase i heparinoidi) (Tabela I) koriste se u prevenciji i terapiji poremećaja u sistemu dubokih vena, kao što su akutna duboka venska tromboza (DVT) i plućna embolija (PE), sa ciljem da se spreči nastajanje tromba i/ili povećanje formiranih trombnih masa tokom stanja koja su povezana sa povećanim rizikom kao što su hirurške intervencije, povrede, dugotrajno mirovanje, maligna oboljenja, urođena hiperkoagulabilnost krvi [1, 5, 6].

Tabela I Registrovani lekovi antitrombotika za parenteralnu primenu [7]

Table I Marketed pharmaceutical products for parenteral administration of antithrombotics [7]

Zaštićeni naziv leka	Proizvođač	Aktivna supstanca	Farmaceutski oblik i sadržaj aktivne supstance	Pomoćne supstance
Heparin ⁷	Galenika, Srbija	Heparin-natrijum	Rastvor za injekciju 5000 i.j./1 ml 25 000 i.j./5 ml	Metilparaben; propilparaben; natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.
			Rastvor za injekciju 5000 i.j./0,25 ml	Benzilalkohol 2,25mg/0,25ml; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.

⁷ Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi (SZ).

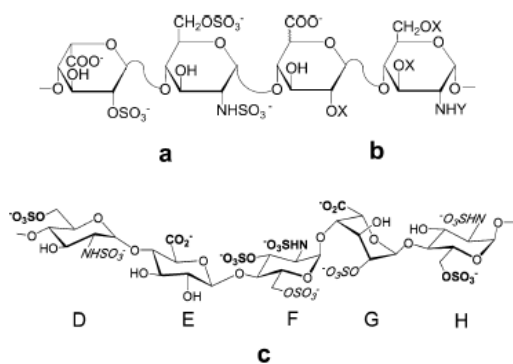
Clexane ^{® 8}	Sanofi Winthrop Industrie, Francuska / Sanofi Aventis, Španija / Chinoin Pharmaceutical & Chemical Works Ltd., Mađarska	Enoksaparin-natrijum	Rastvor za injekciju ⁹ 2000 i.j./0,2 ml 4000 i.j./0,4 ml 6000 i.j./0,6 ml 8000 i.j./0,8 ml 10000 i.j. /1 ml	Voda za injekcije.
Fraxiparine ^{® 10}	Glaxo Wellcome Production, Francuska	Nadroparin-kalcijum	Rastvor za injekciju ¹¹ 2850 i.j./0,3 ml 3 800 i.j./0,4 ml 5700 i.j./0,6 ml	Kalcijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina, razblažena; voda za injekcije. (pH 5-7,5)
Fraxiparine ^{® multi 9}	GlaxoSmithKline Pharmaceutical s S.A., Poljska / Glaxo Wellcome Production, Francuska	Nadroparin-kalcijum	Rastvor za injekciju 47500 i.j./5 ml	Benzilalkohol (9 mg/ml); kalcijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina, razblažena; voda za injekcije. (pH 5-7,5)
Fragmin ^{® 10}	Pfizer Manufacturing Belgium NV, Belgija	Dalteparin-natrijum	Rastvor za injekciju ¹¹ 2500 i.j./0,2 ml	Natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije.
			Rastvor za injekciju ¹¹ 5000 i.j./0,2 ml	Natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije.
			Rastvor za injekciju/infuziju 10000 i.j./1 ml	Natrijum-hlorid, natrijum-hidroksid; hlorovodonična kiselina; voda za injekcije.
Clivarin ^{® 10}	Abbott, Nemačka	Reviparin-natrijum	Rastvor za injekciju ¹¹ 1432 i.j./ 0,25 ml 3436 i.j./ 0,6 ml 5153 i.j./ 0,9 ml	Natrijum-hlorid; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.
Arixtra ^{® 10}	Glaxo Wellcome Production, Francuska	Fondaparinuk s-natrijum	Rastvor za injekciju ¹¹ 2,5 mg/0,5 ml 5 mg/0,4 ml 7,5 mg/0,6 ml 10 mg/0,8 ml	Natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.

⁸ Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini recepta (SZR).

⁹ Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Antitrombin III Baxter ⁹	Baxter AG, Austrija	Antitrombin III	Prašak i rastvarač ¹⁰ za rastvor za infuziju 500 i.j./ 10 ml 1000 i.j./ 20 ml	Natrijum-hlorid; natrijum-citrat; tris(hidroksimetil)aminometan.
Kybernin [®] P 500 ⁹	CSL Behring GmbH, Nemačka	Antitrombin III	Prašak i rastvarač ¹² za rastvor za injekciju/infuziju 500 i.j./ 10 ml 1000 i.j./ 20 ml	Glicin; natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina; natrijum-hidroksid; voda za injekcije.
Streptase ^{®9}	CSL Behring, Nemačka	Streptokinaza	Prašak za rastvor za injekciju/infuziju 1500000 i.j.	Humani albumin; natrijum-L-hidrogen glutamat monohidrat; natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat; dinatrijum hidrogenfosfat, dihidrat.
Actilyse ^{®9}	Boehringer Ingelheim Pharma, Nemačka	Alteplaza	Prašak i rastvarač ¹² za rastvor za injekciju/infuziju 50 mg/50 ml ¹¹	L-Arginin; fosforna kiselina, razblažena; polisorbitat 80. (pH rastvora dobijenog rekonstituisanjem 7,3 ± 0,5)

Heparin je anjonski sulfonovani mukopolisaharid (sulfonovani glukozaminoglikan) molekulske mase od 3000-58000 g/mol (Slika 1).



Slika 1. Hemijska struktura heparina: (a) sulfonovane disaharidne jedinice (X = sulfo ili H, Y = sulfo, acetil ili H); (b) delovi molekula koji mogu biti desulfonovani; (c) pentasaharidna sekvenca u molekulu heparina (DEFGH) koja se specifično vezuje za antitrombin III (debljim fontom su označene grupe koje imaju ključan značaj za interakciju sa antitrombinom III) [21].

Figure 1. Chemical structure of heparin: (a) sulfated disaccharide units (X = sulfo or H, Y = sulfo, acetyl or H); (b) parts of the molecule which may be desulfated (c) pentasaccharide sequence of heparin molecule (DEFGH) available for specific binding of antithrombin III (the bolded moieties are critical for interaction with antithrombin III) [21].

¹⁰ Liobočica sa rastvaračem (voda za injekcije).

¹¹ 29 000 000 i.j.

Dobija se iz pluća goveda ili intestinalne sluzokože goveda, svinja ili ovaca. U prisustvu heparina, glikoprotein plazme antitrombin III formira kompleks sa faktorima koagulacije, dominantno faktorom IIa (trombin) i Xa, što dovodi do produžavanja vremena potrebnog za koagulaciju krvi *in vivo* i *in vitro* [8]. Antikoagulantna aktivnost heparina se smanjuje sa smanjenjem sadržaja sulfo ostataka. Heparin nema fibrinolitičku aktivnost i ne utiče na formirane krvne ugruške [9]. U farmaceutskim preparatima se upotrebljavaju heparin-natrijum i heparin-kalcijum (Ph. Jug. V, Ph. Eur 7.0) [10,11]. Kao supstance prirodnog porekla promenljivog sastava, standardizuju se u pogledu biološke aktivnosti tako da, prema propisu Ph. Jug. V [10], moraju da sadrže najmanje 120 i.j./mg, a kada su namenjene za parenteralnu primenu, aktivnost iznosi najmanje 150 i.j./mg. Prema Ph. Eur. 7.0 [11], aktivnost heparin-natrijuma i heparin-kalcijuma mora iznositi najmanje 180 i.j./mg. Heparin i njegove soli se ne resorbuju iz gastrointestinalnog trakta (GIT). Soli heparina, uglavnom heparin-natrijum, se primenjuju intravenski (*i.v.*) ili supkutano (*s.c.*), u obliku rastvora za injekcije, a nisu pogodne za *i.m.* primenu jer može doći do formiranja hematoma. Antikoagulantno delovanje nastupa gotovo trenutno posle *i.v.* primene bolus injekcija, međutim traje oko 4 h, pa je neophodno ponovljeno injektovanje ili primena putem kontinuirane *i.v.* infuzije (npr. dodavanjem rastvora za injekcije u rastvor za infuziju glukoze 5 % ili natrijum-hlorida 0,9 %) [12]. Parenteralna primena heparina je povezana sa rizikom od krvarenja, pa se doza koju treba primeniti određuje 1 h ranije, na osnovu *aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena*, pri čemu preporučeni odnos izmerene i kontrolne vrednosti iznosi 1,5-2,5 [13]. Uglavnom se heparin primenjuje *i.v.* za započinjanje tretmana, a zatim se obustavlja njegova primena i terapija nastavlja oralnim antikoagulansima [14]. Kratko poluvreme eliminacije heparina i rizik od krvarenja i drugih neželjenih efekata (trombocitopenija, osteoporoza) su podstakli dobijanje *heparina male molekulske mase* i *heparionida*. Heparini male molekulske mase (Ph. Jug. V, Ph. Eur 7.0) [10, 11] dobijaju se fracionisanjem ili depolimerizacijom heparin-natrijuma ili heparin-kalcijuma. Ph. Jug. V [10] i Ph. Eur 7.0 [11] propisuju monografije enoksaparin-natrijuma, nadroparin-kalcijuma, dalteparin-natrijuma i parnaparin-natrijuma, koje sadrže dodatne zahteve u odnosu na opštu monografiju heparina male molekulske mase. Prosečna molekulska masa ovih supstanci iznosi < 8000 g/mol, a stepen sulfonovanja po disaharidnoj jedinici je od 2 – 2,5. Razlikuju se međusobno u pogledu postupka dobijanja, prosečne molekulske mase i odnosa inhibitorne aktivnosti protiv faktora koagulacije Xa i IIa (Tabela II).

Tabela II Prosečna molekulska masa i inhibitorna aktivnost protiv faktora koagulacije Xa i IIa heparina male molekulske mase (Ph. Jug. V^a, Ph. Eur. 7.0^b) [10, 11]

Table II Average molecular mass and *factor Xa* and thrombin (*IIa*) *inhibitory activities of the low molecular weight heparins* (Ph. Jug. V^b, Ph. Eur. 7.0^b) [10, 11]

Heparini male molekulske mase	Prosečna molekulska masa (g/mol)	Inhibitorna aktivnost protiv faktora Xa *	Inhibitorna aktivnost protiv faktora IIa *	Odnos inhibitorne aktivnosti protiv faktora Xa i inhibitorne aktivnosti protiv faktora IIa
Enoksaparin-natrijum ^{a, b}	4500	90 – 125 i.j./mg	20 – 35 i.j./mg	3,3 - 5,3
Nadroparin-kalcijum ^{a, b}	4300	95 – 130 i.j./mg	-	2,5 - 4,0
Dalteparin-natrijum ^b	6000	110 – 210 i.j./mg	35 – 100 i.j./mg	1,9 - 3,2
Parnaparin-natrijum ^b	5 000	75 – 110 i.j./mg	-	1,5 - 3,0

* Izračunato u odnosu na osušenu supstancu

Heparini male molekulske mase takođe potenciraju aktivnost antitrombina III, međutim ispoljavaju veću inhibitornu aktivnost protiv faktora koagulacije Xa, u odnosu na trombin. Heparinoidi su sulfonovani mukopolisaharidi prirodnog ili sintetskog porekla čiji su hemijska struktura i farmakološki efekat slični heparinu [12]. U kliničkoj praksi koristi se sintetski heparinod fondaparinuks, u obliku natrijumove soli. Njegova hemijska struktura je gotovo identična pentasaharidnoj sekvenci heparina za koju se specifično vezuje antitrombin III (Slika 1). Fondaparinuks dominantno inhibira faktor koagulacije Xa. Heparini male molekulske mase i fondaparinuks, primenjeni *s.c.* u obliku rastvora za injekcije, imaju sličnu terapijsku efikasnost u prevenciji i terapiji venskih tromboza, kao *i.v.* primenjen heparin. Kod niskomolekulskih frakcija heparina i heparinoida, osim veće biološke raspoloživosti, u odnosu na heparin, poluvreme eliminacije je duže, pa se injektuju jednom ili dva puta dnevno, antikoagulantni efekat je srazmeran primenjenoj dozi i uglavnom nisu neophodne laboratorijske kontrole koagulacije krvi, a nespecifične interakcije sa proteinima plazme, trombocitima i vaskularnim endotelom su izražene u manjem obimu i ređe se javljaju neželjeni efekti [15-18]. Parenteralni preparati heparina se primenjuju isključivo u stacionarnim zdravstvenim ustanovama, dok se rastvori za injekcije heparina male molekulske mase i fondaparinuks mogu upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi i izdavati pacijentima za nastavak terapije kod kuće (Tabela I). Soli heparinskih antikoagulanasa su higroskopne supstance, lako rastvorljive u vodi i pogodne za pripremu vodenih rastvora za injekcije. pH ovih preparata se podešava dodavanjem potrebne količine hlorovodonične kiseline ili natrijum-hidroksida do postizanja pH vrednosti koja je bliska fiziološkoj (~ 7,4), tako da se izbegava upotreba pufera. To je poželjno kod

preparata za *i.v.* primenu jer odsustvo puferskog kapaciteta znači da je, čak i u slučaju brze primene, njihov efekat na pH krvi zanemarljiv [19, 20]. S druge strane, pH preparata treba da bude prilagođena rastvorljivosti i stabilnosti aktivne supstance. Heparin ima zadovoljavajuću fizičku i hemijsku stabilnost pri pH 7–8 i na temperaturama 4-37 °C, dok se pri pH < 6 i na temperaturama > 100 °C brzo razlaže [21, 22]. U kiseloj sredini dolazi do desulfonovanja heparinskih antikoagulanasa i smanjenja antikoagulacione aktivnosti [23]. Hipotonični rastvori za injekcije heparinskih antikoagulanasa se izotonizuju dodatkom natrijum-hlorida (Tabela I), mada se nakon *i.v.* injektovanja bolusa postiže brzo razblaživanje krvlju, pa je prihvatljiva i šira granica osmolarnosti u odnosu na izotonični rastvor (280-290 mOsm/l). Višedozni rastvori za injekcije se konzervišu metilparabenom (0,1-0,18 %), propilparabenom (0,01-0,02 %) ili benzilalkoholom (1-2 %) (Tabela I). Rastvori za injekcije sa heparinskim antikoagulansima se filtriraju kroz bakteriološke filtre i pune pod aseptičnim uslovima, prvenstveno zbog nestabilnosti aktivnih supstanci pod uslovima sterilizacije vodenom parom. Za dobijanje sterilnog finalnog proizvoda neophodno je da postupci filtracije, punjenja, sterilizacije opreme i ambalaže koja se koristi u aseptičnim uslovima, budu validirani [19]. Rastvori za injekcije heparin-natrijuma se pakuju u staklene bočice sa gumenim zatvaračem i aluminijumskom kapičom ili ampule od neutralnog stakla tip I. Injekcije za *s.c.* primenu heparina male molekulske mase i fondaparinuksa pune se u injekcione špricave od bezbojnog stakla tip I. Špricavi su zaštićeni providnim omotačem od polipropilena, imaju fiksiranu iglu od nerđajućeg čelika i klip od polietilena sa glavom od hlorbutil gume. Igla je zaštićena adhezivom i gumenim štitnikom (Slika 2).



Slika 2. Arixtra® rastvor za *s.c.* injekciju u injekcionom špricu.
 (<http://www.gsksource.com/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.).
 Figure 2. Arixtra® solution for *s.c.* injection in pre-filled syringe.
 (<http://www.gsksource.com/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.).

Nakon injektovanja celokupne količine leka, aktivira se sistem za uvlačenje igle u štitnik, čime se smanjuje rizik od ozleđivanja. Kada se koristi ovaj tip ambalaže nije potrebno povećavanje zapremine punjenja, koje je uobičajeno kada se za pakovanje koriste bočice i ampule. Upotreba prozirnih materijala omogućava vizuelnu kontrolu sadržaja.

Na tržištu se nalaze parenteralni preparati u obliku praškova za rastvore za injekcije/infuzije sa antitrombinom III, koji se dobija iz humane krvi (Tabela I). Primenuju se u profilaksi i lečenju tromboembolijskih komplikacija kod nasleđenog i stečenog nedostatka antitrombina III (Tabela I). Fibrinolitički enzimi streptokinaza i alteplaza, koji su indikovani kod DVT i PE, primenuju se *i.v.*, u obliku rastvora za injekcije/infuzije ili kateterom direktno u tromb, isključivo u stacionarnim zdravstvenim ustanovama uz kontrolu funkcije koagulacije krvi [1, 5, 6]. Streptokinaza je protein koji se izoluje iz kulture β -hemolitičkog streptokoka (*Lancefield* grupa C). Alteplaza se dobija rekombinantnom DNK tehnikom u kulturi ćelija jajnika kineskog hrčka. Streptokinaza i alteplaza se nalaze u prometu u obliku praškova za rastvore za injekcije/infuzije (tabela I). Praškovi za rastvore za injekcije/infuzije sa antitrombinom III, streptokinazom i alteplazom se dobijaju liofilizacijom vodenih rastvora pod aseptičnim uslovima. Vodenim rastvorima se dodaju sredstva za podešavanje pH vrednosti, kao što su natrijum-hidroksid, hlorovodonična kiselina, tris(hidroksimetil)aminometan, fosforna kiselina ili fosfatni pufer, i pomoćne supstance koje imaju ulogu punioca i/ili stabilizatora (glicin, albumin, arginin). Tečan međuproizvod se puni u bočice od neutralnog stakla tip I, a zatim se voda ukloni liofilizacijom [24]. Praškovi za injekcije se pre primene rekonstituišu dodavanjem potrebne količine vode za injekcije, koju proizvođači prilažu kao rastvarač, ili infuzionog rastvora glukoze 5%, fiziološkog rastvora ili drugih infuzionih rastvora, u skladu sa uputstvima i preporukama proizvođača. Sredstvo za rekonstituisanje se dodaje pažljivo, niz zid bočice uz lagano protresanje (treba izbegavati snažno mućkanje, jer dolazi do penjenja). Rastvori dobijeni rekonstitucijom imaju ograničenu fizičko-hemijsku stabilnost na sobnoj temperaturi, a kako ne sadrže konzervans, moraju se upotrebiti neposredno nakon rastvaranja ili u periodu koji iznosi 24 h ili kraćem [25-27].

Parenteralne preparate sa antitromboticima ne treba mešati sa drugim lekovima u injekcionom špricu ili priboru za infuziju, budući da su aktivni sastojci biomolekuli i da još uvek nema dovoljno podataka o kompatibilnosti i stabilnosti pri istovremenoj primeni sa drugim lekovima.

3. Farmaceutski preparati za oralnu primenu antikoagulanasa i vazoprotektiva

Antikoagulansi koji se primenuju oralnim putem deluju tako što smanjuju sintezu faktora koagulacije ili ih inaktiviraju. Osnovna indikacija za njihovu primenu je

prevencija i terapija DVT i PE. Dugi niz godina kao jedini antikoagulans za oralnu primenu koristio se antagonist vitamina K, varfarin. Registrovani su lekovi varfarin-natrijuma (Tabela III) u obliku neobloženih tableta.

Tabela III Registrovani lekovi antitrombotika za oralnu primenu [7]

Table III Marketed pharmaceutical products for oral administration of antithrombotics [7]

Zaštićeni naziv leka	Proizvođač	Aktivna supstanca	Farmaceutski oblik i sadržaj aktivne supstance	Pomoćne supstance
Farin® ¹²	Galenika, Srbija	Varfarin	Tableta 5 mg	Laktoza, monohidrat; kukuruzni škrob; celuloza, mikrokristalna; povidon; magnezijum-stearat.
Sinkum 4® ¹⁴	Jugoremedija, Srbija	Acenokumarol	Tableta 4 mg	Laktoza, monohidrat; kukuruzni škrob; celuloza, mikrokristalna; kopovidon; natrijum-skrobglikolat (tip A); magnezijum stearat.
Pradaxa® ¹⁰	Boehringer Ingelheim Pharma, Nemačka	Dabigatreneteksilat	Kapsula, tvrda 75 mg i 110 mg	Vinska kiselina; guma akacije (arapska guma); hipromeloza; dimetikon 350; talk; hidroksipropilceluloza.
Xarelto® ¹⁰	Bayer Schering Pharma, Nemačka	Rivaroksaban	Film tableta 10 mg	Laktoza, monohidrat; celuloza, mikrokristalna; kroskarmeloza-natrijum; hipromeloza; natrijum-laurilsulfat; magnezijum-stearat.

Delovanje varfarina nastupa odloženo, 2-3 dana nakon primene, i ispoljava brojne interakcije sa drugim lekovima, kao što su antiaritmici, acetilsalicilna kiselina, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, antibiotici širokog spektra; kao i sa hranom, naročito namirnicama sa većim sadržajem vitamina K (zeleno povrće, luk, riba). Primena varfarina povećava rizik od krvarenja, pa je neophodno praćenje terapije i individualno prilagođavanje doze na osnovu *internacionalnog normalizovanog odnosa* (*International Normalized Ratio, INR*) protrombinskog vremena pacijenta i kontrolne vrednosti¹³ [8, 28]. Postoje farmaceutski preparati varfarina u različitim jačinama, kao što je Coumadin® (Bristol-Myers Squibb, SAD)¹⁴, neobložene tablete sa 1, 2, 2½, 3, 4,

¹² Lek se može izdavati samo uz lekarski recept (R).

¹³ Terapija je odgovarajuća kada INR iznosi 2,0-3,0 [1].

¹⁴ Lek nije registrovan u Republici Srbiji.

5, 6, 7½ i 10 mg varfarin-natrijuma. Takođe, trebalo bi varfarin uzimati uvek u isto vreme, ograničiti unos vitamina K putem hrane i pažljivo razmotriti istovremenu primenu drugih lekova. Oralni antikoagulansi, kao što je varfarin, prolaze kroz placentu i kontraindikovani su u trudnoći (u ovom slučaju u terapiji se koriste parenteralni preparati heparinskih antikoagulanasa). Zabeleženo je da se terapijski efekat varfarina, primenom preparata različitih proizvođača, može značajno razlikovati [29]. U registrovanim preparatima koristi se varfarin-natrijum u obliku amorfnog supstance ili u kristalnom obliku klatrata sa izopropanolom (8-8,5 %). Kristalni varfarin-natrijum ima visoku rastvorljivost u vodi, dok je rastvorljivost amorfne supstance niža. U jednom od novijih istraživanja uočene su značajne razlike u brzini rastvaranja varfarin-natrijuma iz tableta (generički lekovi) tri proizvođača (Apotex, Kanada; Ivax Pharmaceuticals, Velika Britanija; Shanghai Sine Pharmaceutical, Kina), pri čemu je nakon 30 min količina rastvorene lekovite supstance iznosila 77,2%, 67,2%, odnosno, 31,5%, kao i prateće razlike u profilu koncentracije leka u krvnoj plazmi pacijenata. Razlike u profilima brzine rastvaranja dovedene su u vezu sa razlikama u fizičko-hemijskim osobinama ispitivanih tableta, koje su detektovane DSC analizom [30]. U literaturi su opisani različiti pristupi za unapređenje terapijskog indeksa varfarina: konjugacijom sa polietilenglikolima [31] ili re-kristalizacijom iz mikroemulzionih sistema [32], čime se poboljšavaju rastvorljivost i/ili brzina rastvaranja. Značajan napredak u terapiji antikoagulansima ostvaren je razvojem preparata novih oralnih antikoagulanasa, kao što su dabigatran, rivaroksaban i apiksaban tokom proteklih nekoliko godina (Tabela III), u obliku neobloženih i film tableta i tvrdih kapsula. Njihov mehanizam delovanja je različit od varfarina i acenokumarola, pa primena ne zahteva praćenje terapije i precizno podešavanje doze. Dabigatran je direktan inhibitor trombina, dok su rivaroksaban i apiksaban inhibitori faktora Xa [18, 33]. Dabigatran je izuzetno polaran molekul sa gotovo neznatnom apsorpcijom. U farmaceutskim preparatima za oralnu primenu upotrebljava se u obliku pro-leka dabigatraneteksilata, čija je apsorpcija ujednačenija pri niskim pH vrednostima. Zbog toga je kao pomoćna supstanca u registrovanom preparatu Pradaxa[®], pored uobičajenih pomoćnih supstanci, upotrebljena i vinska kiselina. Čestice vinske kiseline se oblažu dabigatraneteksilatom, u obliku mesilatne soli, formirajući pelete (prečnika 1 mm) koje se pune u tvrde kapsule od hidroksipropilmetilceluloze [34]. Zbog niske rastvorljivosti rivaroksabana, u proizvodnji registrovanog preparata Xarelto[®] film tableta koristi se mikronizirana lekovita supstanca i natrijum-laurilsulfat kao solubilizator (Tabela III).

Formulacija farmaceutskog preparata za oralnu primenu heparina bi u velikoj meri olakšala hroničnu terapiju venskih tromboemolija i dovela do unapređenja komplijanse. Međutim, biološka raspoloživost heparina nakon oralne primene je ograničena, prvenstveno zbog enzimske degradacije i velike molekulske mase. S obzirom na veliki terapijski značaj, brojne istraživačke grupe se bave unapređenjem farmaceutskih

formulacija i razvojem nosača za oralnu primenu heparina [35]. U kompaniji Emisphere[®] Technologies (SAD) upotrebljena je aminokiselina natrijum-*N*-(8-[2-hidroksibenzoil]amino)kaprilat (eng. sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC)), kao nosač za koji je nekovalentno vezan heparin, čime je omogućena njegova brza apsorpcija. U fazi III kliničkih ispitivanja utvrđeno je da heparin/SNAC kompleks u obliku oralnog rastvora ima sličnu efikasnost kao supkutano primenjen enoksaparin (Lovenox[®] rastvor za injekcije, Sanofi-Aventis, SAD) u prevenciji DVT kod operacije kuka [37], kao i da se može postići ekvivalentan farmakodinamski odgovor, kod zdravih dobrovoljaca, primenom heparin/SNAC kompleksa u dozi od 90000 i.j. u obliku tvrdih želatinskih kapsula [38]. Još uvek nema registrovanih lekova za peroralnu primenu heparinskih antikoagulanasa.

Vazoprotektivi su grupa lekova različitih mehanizama delovanja koji se upotrebljavaju u cilju olakšavanja simptoma vezanih za hroničnu vensku insuficijenciju (HVI) (osećaj težine i bola u nogama) i/ili lečenje simptoma akutnih hemoroida. Smatra se da aktivne supstance sa vazoprotektivnim delovanjem povećavaju otpornost krvnih sudova na oštećenja i smanjuju njihovu propustljivost za ekstravazaciju tečnosti. Vazoprotektivno delovanje ispoljavaju supstance sintetskog porekla (kalcijum-dobesilat), kao i neki bioflavonoidi (diosmin, hesperidin, heptaminol, trokserutin) i biljni ekstrakti (npr. standardizovani suvi ekstrakt lista ginka (*Ginkgo biloba* sa minimalno 24 % flavonoidnih glikozida i minimalno 6 % terpena) [39]. Kalcijum-dobesilat i ginkolidi iz standardizovanog suvog ekstrakta lista *Ginkgo biloba*, pored vazoprotektivnog delovanja, smanjuju sklonost trombocita ka agregaciji [40, 41]. Diosmin i hesperidin deluju i antiinflamatorno [42]. Nekoliko lekova iz ove grupe su registrovani na našem tržištu kao lekovi različitog režima izdavanja (Tabela IV).

Tabela IV Registrovani lekovi za oralnu primenu vazoprotektiva [7]**Table IV** Marketed pharmaceutical products for oral administration of vasoprotectives [7]

Zaštićeni naziv leka	Proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna/e supstaca/e i jačina	Pomoćne supstance
Doxi-Hem ^{® 14}	Hemofarm, Srbija	Kapsula, tvrda	Kalcijum-dobesilat 500 mg	Kukuruzni skrob; magnezijum-stearat.
Phlebodia ^{® 14}	Innothera Chouzy, Francuska	Film tableta	Diosmin 600 mg	Jezero tablete: stearinska kiselina; talk; silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni; celuloza, mikrokristalna; Sepifilm ^{® 002} (hipromeloza; celuloza, mikrokristalna; makrogol-400stearat). Film(omotač): Sepifilm ^{® 002} ; Sepisperse ^{® AP5523} (Propilenglikol; titan-dioksid; Hipromeloza; ponceau 4R (alumina lake-E124); gvoždje(III)-oksid, crni; gvoždje(III)-oksid, crveni); Opaglos ^{® 6000} (etanol; Lacquer gum; karnauba vosak; beli pčelinji vosak).
Detralex ^{® 15}	Les Laboratories Servier Industrie, Francuska	Film tableta	Diosmin, hesperidin 500 mg*	Natrijum-skrobglikolat (tip A); celuloza, mikrokristalna; želatin; talk; glicerol; hipromeloza; makrogol 6000; natrijum-laurilsulfat; gvožđe (III) oksid, žuti; gvožđe(III) oksid, crveni; titan- dioksid; magnezijum-stearat.
Venoruton ^{® 15}	Novartis Consumer Health, Švajcarska	Šumeća tableta	Trokserutin 500 mg i 1000 mg	**
	Novartis Farmaceutica, Španija	Kapsula, tvrda	Trokserutin 300 mg	Makrogol 6000.
Ginkor Fort ^{® 15}	Beaufour Ipsen Industrie, Francuska	Kapsula, tvrda	Trokserutin (300 mg) + list ginka, suvi standardizovani ekstrakt (14 mg) + heptaminol (300 mg)	Magnezijum-stearat; silicijum-dioksid, koloidni, hidrofobni.

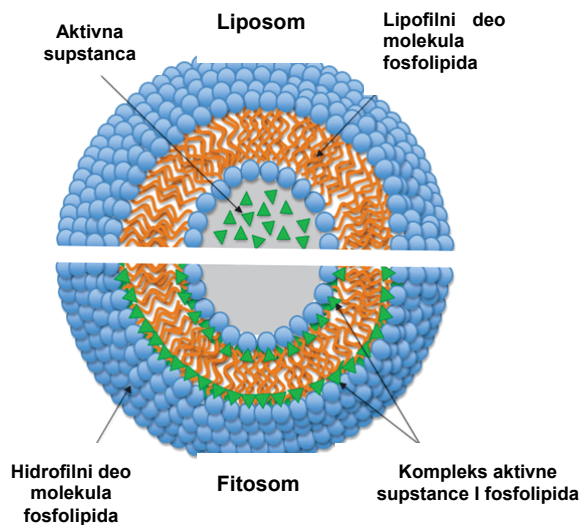
* Jedna tableta sadrži 500 mg mikronizovane prečišćene flavonoidne frakcije, što odgovara 450 mg diosmina (90%) i 50 mg flavonoida u obliku hesperidina (10%).

** Sažetak karakteristika o leku nije dostupan na sajtu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) (<http://www.alims.gov.rs/latin/>)(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)

¹⁵ Lek se može izdavati i bez recepta (BR).

Vazoprotektivi se uobičajeno formulišu kao konvencionalni farmaceutski oblici za oralnu primenu - tvrde kapsule i neobložene i film tablete. Neke aktivne supstance iz ove grupe imaju relativno visoku terapijsku dozu, što ograničava mogućnost tabletiranja. U tim slučajevima se pribegava formulaciji tvrdih kapsula. Pored toga, određeni broj vazoaktivnih supstanci, naročito biljnog porekla, imaju ograničenu rastvorljivost u vodi, slabo se apsorbuju pasivnom difuzijom zbog velikih molekula ili bivaju razgrađene u kiseloj sredini želuca [43]. Različitim pristupima se može poboljšati rastvorljivost i biološka raspoloživost teško rastvorljivih supstanci. Jedan od ključnih pristupa kojim se omogućava brže rastvaranje lekovitih supstanci je smanjenje veličine njihovih čestica. Preparat Detralex® sadrži mikronizovanu prečišćenu flavonoidnu frakciju diosmina i hesperidina. Dokazano je da se mikronizacijom diosmina povećava njegova biološka raspoloživost [44]. Na primeru flavonoida rutina, sa potvrđenim vazoprotektivnim delovanjem, pokazan je uticaj usitnjavanja do mikročestica (mikronizacija) i nanokristala (nanonizacija), na brzinu rastvaranja. Ispitivanje brzine rastvaranja je pokazalo da se iz tableta sa nanokristalima nakon 30 minuta oslobodi celokupan sadržaj rutina, dok se iz tableta sa mikrokristalima rutina oslobodi 71 % supstance, a iz komercijalno dostupnog preparata 55 % supstance [45]. Ispitivanja komercijalno dostupnih preparata na tržištu SAD sa suvim ekstraktom lista *Ginkgo biloba* u obliku tableta i tvrdih kapsula, koji su farmaceutski ekvivalentni, pokazala su da oni nisu biološki ekvivalentni [46]. Primenom patentirane tehnologije Ginkgoselect® Phytosome® (Indena, Italija) postignuto je poboljšanje rastvorljivosti i/ili apsorpcije i biološke raspoloživosti aktivnih sastojaka ekstrakta *Ginkgo biloba* pripremom molekulskih kompleksa sa fosfolipidima koji formiraju fitosome (vezikule slične liposomima) (Slika 3) [47, 48].

Opisana je i mogućnost za dobijanje gastrozistentnih mikročestica hesperidina postupkom sušenja raspršivanjem, pri čemu je kao polimer za oblaganje upotrebljena celuloza-acetatftalat [49]. U istoj studiji utvrđeno je da se dodavanjem farmaceutskih ekscipijenasa, natrijum-karboksimetilceluloze, natrijum-dodecilbenzensulfonata ili polisorbata 85, omogućava značajno povećanje brzine rastvaranja hesperidina iz mikročestica, u veštačkom crevnom soku.



Slika 3. Uporedni shematski prikaz građe nosača aktivnih supstanci tipa fitosoma i liposoma [47].

Figure 3. Comparison of liposome and phytosome carriers structures [47].

Različiti preparati sa sastojcima biljnog porekla (rutin, trokserutin, escin) i biljnim ekstraktima (standardizovani suvi ekstrakt lista *Ginkgo biloba*, standardizovani suvi ekstrakt lista gotu kole (*Centella asiatica*) (minimalno 40 % ukupnih triterpena), standardizovani suvi ekstrakt semena divljeg kestena (*Aesculus hippocastanum*) (3 % escina) (USP 30), standardizovani suvi ekstrakt lista vinove loze (*Vitis vinifera*) (najmanje 30 % polifenola, 0,3 % antocijana i 0,005 % *trans*-resveratrola), nalaze se takođe u prometu u obliku tableta, kapsula ili oralnih kapi, ali kao dijetetski suplementi.

Farmaceutski preparati za primenu na koži sa vazoprotektivima

Dermofarmaceutski preparati sa aktivnim supstancama koje imaju vazoprotektivno delovanje, kao što su antivarikozna sredstva (heparin i heparinodi) i sredstva za „stabilizaciju“ kapilara (trokserutin), koriste se kao pomoćna (adjuvantna) terapija u okviru neinvazivnog lečenja primarnog i sekundarnog površinskog tromboflebitisa i proširenih (varikoznih) vena. Površinski tromboflebitis je tromboza površinskih vena praćena zapaljenjem za koju je karakteristično crvenilo, inflamacija i bolna osetljivost duž krvnog suda. Varikozne vene su tamno plave ili plavo-ljubičaste, izuvijane, izobličene, nadižu kožu i jasno su vidljive, a mali venski krvni sudovi su u obliku paukove mreže (prošireni kapilari), obično oko skočnog zgloba. Glavni simptomi proširenih vena su: osećaj umora i težine u nogama (posebno posle dužeg stajanja ili na kraju dana), tup bol, bolni mišićni grčevi tokom noći, svrab, otok oko skočnog zgloba koji se povlači u toku noći ili podizanjem nogu. Simptomi su izraženiji leti. U

odmaklom stadijumu ove bolesti, kod manjeg broja pacijenata, mogu se razviti: dermatitis, hiperpigmentacije kože, sekundarni površinski tromboflebitis i venski ulkusi potkolenice koji ne zarastaju tokom 6 nedelja, mogu da krvare i/ili se inficiraju [1, 50]. Primenom lekova, uglavnom u obliku kremova i hidrogelova, sa antivarikoznim sredstvima i stabilizatorima kapilara, ublažavaju se simptomi površinskog tromboflebitisa i varikoznih vena, popravljaju izgled kože i smanjuje rizik za progresiju poremećaja i razvoj venskih ulkusa. Aktivna supstanca u registrovanim lekovima iz ove kategorije je najčešće heparin-natrijum u koncentracijama koje odgovaraju biološkoj aktivnosti od 300 – 2400 i.j./g, samostalno ili u kombinaciji sa dekspantenolom (0,25-2,5 %), uz dodatak alantoina (0,25-0,3 %) (Tabela V).

Tabela V Registrovani lekovi vazoprotektiva za primenu na koži [7]

Table V Marketed pharmaceutical products for cutaneous application of vasoprotectives [7]

Zaštićeni naziv leka	Proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna/e supstanca/e i koncentracija	Pomoćne supstance
Hepathrombin ¹⁵	Hemofarm, Srbija	Gel ¹⁶	Heparin-natrijum (300 i.j./g i 500 i.j./g)	Alantoin (0,25 %), dekspantenol (0,25 %), karbomer (Carbomer [®] 940), levomentol, dinatrijum-edetat, trietanolamin, etarsko ulje crnog bora, etarsko ulje belog bora, etarsko ulje limuna, sorbitol (70 %), izopropanol, PEG-6-kaprilno/kaprilinski gliceridi (Softigen [®] 767), polisorbat 80, voda, prečišćena
		Krem	Heparin-natrijum (300 i.j./g i 500 i.j./g)	Alantoin (0,3%), dekspantenol (0,4 %), bronopol, karbomer (Carbomer [®] 934), mikrokristalni vosak (Lunacera [®] M), levomentol, trilauret-4-fosfat (Hostafat [®] KW-340-N), parafin, tečni, laki, purcelin ulje, glicerilmonostearat (Tegin [®] 515), dinatrijum-edetat, trietanolamin, beli vazelin, voda, prečišćena
Hepalpan ^{®15}	Galenika, Srbija	Gel	Heparin-natrijum (300 i.j./g) + dekspantenol (2,5 mg/g)	Karbomer (Carbomer [®] 940), propilenglikol, alantoin, metilparaben, propilparaben, limunska kiselina, monohidrat, trolamin, voda, prečišćena
		Krem	Heparin-natrijum (300 i.j./g) + dekspantenol (4 mg/g)	Parafin beli, meki, alantoin, lanolin, sorbitanoleat, glicerol, metilparaben, voda, prečišćena

¹⁶ Kada je farmaceutski oblik označen kao gel to se uvek odnosi na hidrofilni gel (hidrogel) [61].

Hepan ^{®15}	Jadran galenski laboratorij, Hrvatska	Krem	Heparin-natrijum (500 i.j./g) + dekspantenol (5 mg/g)	Lanolin, emulgujući vosak, izopropilmiristat, vazelin beli, metilparaben, propilparaben, voda, prečišćena
Lioton 1000 ¹⁵	A. Menarini, Manufacturing Logistics and Services S.R.L., Italija	Gel	Heparin-natrijum (1000 i.j./g)	Karbomer (Carbomer [®] 940), propilparaben, metilparaben, etarsko ulje lavande, etarsko ulje narandžinog cveta, etanol (96 %), trietanolamin, voda, prečišćena
Sinedol ¹⁵	Hemofarm, Srbija	Gel	Heparin-natrijum (500 i.j./g) + dimetilsulfoksid (150 mg/g) + dekspantenol (25 mg/g)	Etarsko ulje ruzmarina, etarsko ulje crnog bora, etarsko ulje limuna, ricinusovo ulje, PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (i) propilenglikol (Cremophor [®] RH 455), karbomer (Carbomer [®] 940), trietanolamin, izopropanol, voda, prečišćena
Venosan ^{®15}	Bosnalijek, Bosna i Hercegovina	Gel	Heparin-natrijum (100 i.j./g) + ecensijalni fosfolipidi (10mg/g) + escin (10 mg/g)	Izopropanol, glicerol (85 %), trietanolamin, metilparaben (i) etilparaben (i) propilparaben (Baktericid MB), karbomer (Carbomer [®] 940), Kelnska voda, etarsko ulje ruzmarina, etarsko ulje lavande, voda, prečišćena
Venoruton ^{®15}	Novartis Consumer Health, Švajcarska	Gel	Trokserutin (2 %)	Karbomer (Carbomer [®] 980), natrijum-hidroksid (30 %), natrijum-edetat, benzalkonijum-hlorid, voda, prečišćena
ViaTromb ^{®15}	Pharbil Waltrop, Nemačka	Sprej za kožu, gel	Heparin-natrijum (2400 i.j./g)	Lecitin soje, etanol (96 %), kalijum-dihidrogenfosfat, natrijum-hidroksid, voda, prečišćena

Kao aktivne supstance u preparatima za primenu na koži koriste se i heparinoidi, kao što su pentozanpolisulfat-natrijum (0,5 %), natrijum-apolat (1 %), suleparoid-natrijum (heparansulfat-natrijum) (1 %) i sulodeksid (0,1 %) [12]. Smatra se da heparin i heparinoidi ostvaruju lokalno (regionalno) delovanje tako što: sprečavaju formiranje mikrotrombova i uvećavanje postojećih trombova, poboljšavaju mikrocirkulaciju, normalizuju kapacitet za vezivanje vode u međucelijskom prostoru inhibicijom razgradnje mukopolisaharida (hijaluronska kiselina, mukoitin, hondroitin sulfat) i deluju antiinflamatorno. Na ovaj način se smanjuju bol, nadutost i upala [51]. Dekspantenol stimuliše obnavljanje površinskog sloja kože i povećava joj otpornost prema infekcijama i iritaciji. Ima malu molekulsku masu (M_r 205,25 g/mol), visoku rastvorljivost u vodi i nisku polarnost, pa dobro penetrira u kožu [52]. Alantoin ima antiinflamatorno delovanje [53] i stimuliše zarastanje ulceroznih promena na koži, čak i pri niskim koncentracijama [54]. Iako je teško rastvorljiv u vodi (1 g u 190 ml vode) i vrlo teško u etanolu (1g u 500 ml etanola) [11], u koncentracijama do 0,4 % može da se rastvori u vodi na sobnoj temperaturi ili uz zagrevanje na 50 °C. Dodavanje glicerola u

koncentraciji od 5 % ili natrijum-laurilsulfata u koncentraciji od 30 % povećava rastvorljivost alantoina u vodi do 0,8 %. Preporučuje se da pH vrednost farmaceutskih preparata sa alantoinom iznosi od 4 – 8 [55]. Preparatima sa heparinom i heparinoidima mogu se dodavati i biljni ekstrakti sa adstringentnim i antiinflamatornim delovanjem, kao što su: destilat hamamelisa (USP 31) [56], uljani ekstrakt cveta nevena [57] i tinktura cveta arnike (Ph. Eur. 7.0) [11]. Ekstrakt nevena ima i antimikrobno delovanje i stimuliše epitelizaciju oštećene kože [56]. Čest sastojak gelova za lečenje proširenih vena je escin (1 %), samostalno ili u kombinaciji sa heparinom ili bioflavonoidima, kao i eskulin (eskulozid seskvihidrat) (1 %) i propilenglikolni ekstrakt divljeg kestena (sadrži 1-2 % escina) [12, 54, 58-60]. Pojedini preparati sadrže esencijalne fosfolipide (EPL supstanca) kao aktivnu supstancu, obično pored heparin-natrijuma i/ili escina. To je kompleks fosfatidilholina (76%) i nezasićenih masnih kiselina (linolna, linoleinska, oleinska) koji se dobija ekstrakcijom iz semena soje etanolom 96 %V/V. Prema literaturnim podacima ovaj sastojak deluje antiinflamatorno i inhibira agregaciju trombocita [58]. Na tržištu se nalaze i preparati za primenu na koži sa bioflavonoidom trokserutinom (hidroksietilrutozid) (2 %) i drugim stabilizatorima kapilara, kao što je ekstrakt lišća crvene vinove loze (*Vitis vinifera*) (Ph. Fr.) (do 5 %) [12].

Uobičajeni farmaceutski oblici preparata za primenu na koži sa vazoprotektivima su hidrofilni kremovi i hidrofilni gelovi (hidrogelovi) (Ph. Jug. V, Ph. Eur. 7.0) [10, 11]. Masna faza hidrofilnih kremova obično sadrži sastojke koji imaju emolijentan efekat na koži: lanolin, izopropilmiristat, deciloleat, cetilalkohol i, u nižem procentu, vazelin i parafin, tečni, laki. Za stabilizaciju kremova se uglavnom koriste mešani emulgatori (emulgujući voskovi) u koncentracijama 5-10 %, koji se sastoje od jonskih (natrijum-laurilsulfat, natrijum-cetostearilsulfat) ili nejonskih (cetomakrogol 1000) hidrofilnih površinski aktivnih supstanci i masnih amfifila (cetostearil alkohol, glicerilmonostearat). Mešani emulgatori omogućavaju izradu stabilnih ulje-u-vodi kremova sa visokim sadržajem vode. Nejonski mešani emulgatori su kompatibilni sa supstancama koje jonizuju, kao što su soli heparina i heparinoida. Vodena faza kremova može da sadrži sredstva za povećanje viskoziteta, obično karbomeri¹⁷ (karboksivinil polimeri, poliakrilna kiselina), što doprinosi stabilizaciji krema. Sredstva za zadržavanje vlage (humektansi), kao što su glicerol i propilenglikol, dodaju se kremovima u koncentracijama 5-10 %. Uobičajene tečne komponente gelova koji se upotrebljavaju u lokalnoj terapiji simptoma varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa su: prečišćena voda (80-90 %), humektansi (glicerol, propilenglikol, sorbitol) (10-20 %), i eventualno, korastvarači (etanol, izopropanol). Kao sredstvo za geliranje koriste se dominantno karbomeri u koncentracijama 0,5-1 %. Vodena disperzija karbomera ima pH 2,5-3,2 i nizak viskozitet, pa se pH vrednost podešava dodatkom potrebne količine

¹⁷ Carbopol® 934, 940, 980, Lubrizol Advanced Materials, SAD.

trietanolamina ili natrijum-hidroksida. Gelovi sa karbomerima imaju stabilan viskozitet u području pH od 6-10. Karbomerni gelovi su pogodni za inkorporiranje baznih aktivnih supstanci, kao što je deksantanol, koji ujedno neutrališe poliakrilnu kiselinu, te nije potrebno dodavanje sredstva za neutralizaciju za formiranje gela. Karbomerni gelovi sa većom koncentracijom etanola imaju mekšu konzistenciju, a viskozitet im se podešava povećanjem koncentracije karbomera za 0,5 %. Po potrebi se, u cilju povećanja rastvorljivosti lipofilnih sastojaka (etarska ulja, terpeni, ricinusovo ulje) u tečnoj fazi gela, mogu dodavati solubilizatori, kao što su polisorbit 20 (HLB ~16,7), PEG-6 kaprilno/kaprinski gliceridi (HLB 18), PEG-40 hidrogenizovano ricinusovo ulje (HLB 14-16). U cilju obezbeđenja mikrobiološkog kvaliteta, kremovi i gelovi se konzervišu parabenima (0,01-0,2 %) ili drugim pogodnim konzervansima. Efikasnost konzervanasa iz grupe parabena se povećava u prisustvu kompleksirajućeg sredstva dinatrijum-edetata (do 0,1 %). Ukoliko je prisutan polisorbit 20 kao solubilizator, treba povećati koncentraciju konzervansa jer deo može da bude solubilizovan unutar micela. Podloge (baze) tipa hidrofilnih kremova i gelova se lako nanose i razmazuju na koži, ne maste je posle nanošenja, a voda i eventualno, etanol, brzo isparavaju i hlade kožu. Zbog toga se preporučuju za izradu farmaceutskih preparata za terapiju bolesti praćenih crvenilom i osećajem toplote, koji su uobičajeni kod poremećaja periferne venske cirkulacije. Dobro prijanjaju na kožu i omogućuju fiksiranje leka za obolelo mesto, a ne ometaju normalno disanje kože. Međutim, ako se primenjuju duže vreme mogu da dovedu do isušivanja kože [61]. Kod tretmana varikoznih vena nogu gelovi i kremovi sa vazoprotektivima se primenjuju 1-3 puta dnevno, tako što se nanesu u tankom sloju na obolelo mesto, blago masirajućim pokretima odozdo na gore, dok se kod lečenja tromboflebitisa nanose u tankom sloju bez utrljavanja u kožu. Kod varikoznih ulceracija mogu se primenjivati u vidu prstena, širine 4 cm, ali ne smeju doći u kontakt sa ulkusima koji krvare. Trajanje terapije zavisi od indikacije, najčešće 1-2 nedelje, a u hroničnim slučajevima i više nedelja. Preparati sa heparinom i heparinoidima ne smeju doći u kontakt sa sluzokožama, otvorenim ranama i kožom zahvaćenom infekcijama. Ne preporučuje se primena na velikim površinama kože, kože zahvaćene ekcemom ili drugim kožnim oboljenjima. Najčešći neželjeni efekat kod primene ovih preparata je lokalna iritacija koja se manifestuje svrabom, crvenilom i peckanjem, a povlači se kada lek prestane da se primenjuje. Lokalnu alergijsku reakciju mogu da izazivaju heparin i parabeni. U nekim slučajevima je teško razlikovati iritaciju izazvanu lekom od simptoma površinskog tromboflebitisa. Iako heparin ne prolazi kroz placentu i ne izlučuje se u mleku, uglavnom se ne preporučuje upotreba kremova i gelova sa heparinom u trudnoći i tokom dojenja [7, 50].

Penetracija heparina u zdravu, neoštećenu kožu je detektovana pri koncentracijama >30 i.j./g, međutim, ova supstanca kao hidrofilni makromolekul sa negativnim naelektrisanjem, teško prolazi intaktnu epidermalnu barijeru. U nekoliko *in*

vivo studija detektovano je značajno popravljjanje simptoma površinskog tromboflebitisa i proširenih vena, što ipak ukazuje na mogućnost difuzije heparina i heparinoida u potkožno tkivo u slučajevima kada je povećana permeabilnost kože zbog inflamacije ili narušavanja integriteta rožnatog sloja [62-64]. U cilju poboljšanja difuzije ovih supstanci u/kroz kožu i povećanja terapijske efikasnosti, kremovima i gelovima se dodaju ubrzivači/pojačivači penetracije/permeacije¹⁸, kao na primer: dimetilsulfoksid (DMSO), etarska ulja bogata terpenima (ruzmarina, crnog bora, lavande, limuna) i/ili izolovani terpeni (timol, levomentol), benzilnikotinat, salicilna kiselina [12]. Korastvarači (etanol, izopropanol) i propilenglikol takođe mogu ispoljiti efekat pojačivača penetracije. Pre primene preparata koji sadrže pojačivače penetracije neophodno je da se koža dobro očisti, budući da oni mogu poboljšati perkutanu resorpciju drugih supstanci, osim aktivne supstance, a ne preporučuje se istovremena primena sa drugim dermofarmaceutskim preparatima. Vecchio i Frisinghelli [65] su analizom rezultata 20 kliničkih studija u kojima je ispitivana efikasnost hidrogelova sa heparinom (Lioton 1000 gel¹⁹, Essaven[®] gel) i kremova sa heparinoidima (Hiruroid[®], Movelat[®]) na približno 1000 pacijenata, uočili statistički značajno smanjenje simptoma i znakova poremećaja periferne venske cirkulacije, u poređenju sa placebo. Uočeno je da Lioton 1000 gel (heparin-natrijum 1000 i.j./g) efikasnije redukuje bol i osećaj težine u nogama u poređenju sa Hirudoid[®] kremom (250 i.j./g heparinoida) i Essaven[®] gelom (heparin-natrijum 100 i.j./g). Primećeno je da primena Lioton 1000 gela 2-3 puta dnevno tokom 1-4 nedelje otklanja bol i otok kod površinskog tromboflebitisa i/ili proširenih vena, bez sistemskog uticaja na koagulaciju krvi, ali bez značajnih efekata na lezije na koži, ulkuse i svrab ili su poboljšanja uočena tek posle 4 nedelje primene. Na osnovu rezultata analiziranih studija zaključeno je da je lokalno primenjeni heparin efikasniji u terapiji površinskog tromboflebitisa i varikoznih vena kada se primeni u većoj koncentraciji i kada se kao podloga upotrebi karbomerni gel, mada je za donošenje konačnih zaključaka neophodno sprovođenje obimnijih kliničkih ispitivanja.

U prometu se nalaze i noviji farmaceutski preparati sa heparin-natrijumom koji je inkapsuliran u koloidne nosače tipa liposoma (ViaTromb[®] sprej za kožu, gel²⁰) (Tabela V), Heparin PUR/-forte ratiopharm[®] sprej za kožu, gel (MIKA Pharma, Nemačka). Liposomi su vezikularne strukture, veličine od 15 nm – 5 µm, koje se sastoje od jednog ili većeg broja dvoslojeva, sačinjenih od molekula fosfolipida (fosfatifilholin iz lecitina soje, fosfatidiletanolamin, fosfatidilglicerol, dioleiltrimetilamonijumpropan) i holesterola, koji okružuju vodeno jezgro (Slika 3). U preparatima sa heparin-

¹⁸ Prema propisu Ph. Eur. 7.0 polučvrsti preparati za primenu na koži mogu da sadrže i pojačivače penetracije aktivne supstance.

¹⁹ U nekim zemljama zaštićeni naziv ovog leka je Menaven[®] 1000 gel.

²⁰ U nekim evropskim zemljama zaštićeni naziv ovog leka je LipoHep[®] sprej za kožu, gel (Medicom International, Češka).

natrijumom, liposomi, koji sadrže aktivnu supstancu rastvorenu u vodenom jezgru, dispergovani su u smeši vode i etanola, uz dodatak sredstava za podešavanje pH vrednosti (kalijum-hidrogenfosfat, natrijum-hidroksid) i eventualno, konzervansa (fenoksietanol). Hidrosolubilne supstance rastvorene u vodenom jezgru liposoma ne utiču na stabilnost vezikula, međutim, liposomske vezikule su podložne hidrolizi, oksidaciji i fizičkoj destabilizaciji (agregacija i fuzija u prisustvu ulja i/ili emulgatora) koje dovodi do prevremenog oslobađanja inkapsulirane aktivne supstance [66]. Zadovoljavajuća fizička i hemijska stabilnost preparata sa heparin-natrijumom se postiže: inkorporiranjem liposoma u tečnom vodenom vehikulumu, podešavanjem pH preparata (od 6,3 – 6,8) i korišćenjem bočice od tamnog stakla sa mehaničkom pumpom za raspršivanje i zaštitnom kapičicom koji štite preparat od svetlosti i kiseonika. ViaTromb[®] sprej za kožu, gel ne sadrži konzervanse, jer oni mogu da interaguju sa liposomskim membranama, naročito ako su lipofilnog karaktera. Osim toga, u preparatima koji sadrže etanol u koncentracijama iznad 20 % ne razvijaju se mikroorganizmi [67]. ViaTromb[®] sprej za kožu, gel, je višedozni preparat, a pri jednom raspršivanju se oslobodi količina preparata koja sadrži 458 i.j. heparin-natrijuma. Bočica i sistem za raspršivanje su dizajnirani tako da omogućavaju lako nanošenje preparata pod različitim uglovima. U tretmanu varikoznih vena primenjuje se tako što se rasprši 3-4 puta po obolelom mestu, 3 puta dnevno, obično uz blago masiranje. Rezultati ispitivanja koja su sprovedeli [Rades i saradnici \[68\]](#) pokazali su da nakon primene preparata Heparin PUR/-forte ratiopharm[®] sprej za kožu, gel, intaktni uni- i oligolalelarni liposomi ne penetriraju u kožu, već se nakon isparavanja tečne faze, transformišu u multilamelarne vezikule i lamelarnu tečnokristalnu mezofazu („gel“), tako da se efekat pojačavanja penetracije heparina može pripisati fosfolipidima koji potiču iz liposomskih vezikula. U kliničkim ispitivanjima koja su sprovedena kod pacijenata sa površinskim tromboflebitisom [69-71] uočena je slična efikasnost za ublažavanje bola, crvenila i ograničavanje veličine tromba kod Lipohep[®] spreja za kožu, gela, koji je primenjivan na koži u dozi od 1832 i.j. tokom 1-2 nedelje, i supkutano primenjenog rastvora enoksaparin-natrijuma (Clexane[®]) jednom dnevno u dozi od 40 mg. Rezultati prethodnih studija su podsticaj za razmatranje mogućnosti za neinvazivnu preventivnu primenu heparinskih antikoagulanasa kod pacijenata sa rizikom za razvoj DVT. U novijim ispitivanjima pažnja je usmerena ka razvoju sitnih (80-250 nm) unilamelarnih deformabilnih liposoma (fleksosoma) koji bi mogli da se upotrebe kao nosači za heparine male molekulske mase. Fleksosomi se sastoje od fosfatidilholina soje (> 80%) sa visokim sadržajem linolne kiseline, i nejonske površinski aktivne supstance (npr. polisorbat 80, polisorbat 20). To su elastični i deformabilni vezikuli koji mogu da penetriraju kroz *stratum corneum*, zajedno sa inkapsuliranom aktivnom supstancom, do dubljih slojeva kože, prolazeći kroz međucelijske prostore (20–40 nm) između korneocita, pod uticajem transepidermalnog

osmotskog gradijenta koji nastaje usled razlike u koncentraciji vode između površine kože (15 – 20 %) i dubljih slojeva (70 %) [72]. U dosadašnjim ispitivanjima, na pretkliničkom nivou, detektovana je penetracija heparina male molekulske mase inkapsuliranih u katjonske liposome, u dublje slojeve kože, što pod istim uslovima nije zapaženo kada su upotrebljeni konvencionalni liposomi i etosomi [73, 74].

U tretmanu venskih ulkusa koriste se polučvrsti preparati sa adstringensima, antiinflamatorima, epitelizansima i antisepticima u obliku pasta, masti i kremova. Lokalna terapija venskih ulkusa sprovodi se sa ciljem da se pospeši zaceljivanje rane i prevenira razvoj sekundarnih bakterijskih infekcija. U zavisnosti od faze zaceljivanja ulkusa, mogu se primenjivati: *Cinkova pasta* (MF 2008 [75])²¹, kremovi i hidrofobne masti sa glukokortikoidima, deksantenolom, uljanim ekstraktom nevena (*Calendula officinalis*), peruanskim balzomom, srebro-nitratom (1 %) ili srebro-sulfadiazin (1 %) [76, 77]. Najčešći masni sastojak pasti, hidrofobnih masti i kremova je vazelin (meki, beli parafin), a ostali masni sastojci su lanolin, tečni parafin, izopropilmiristat, cetilalkohol, strearilalkohol. Za stabilizaciju kremova upotrebljavaju se nejonski emulgatori (polisorbat 60, 80, glicerilmonostarat, sorbitanmonoleat, polioksietilen-40 stearat). Kremovi sadrže u vodenoj fazi humektans (obično propilenglikol) i konzervanse (najčešće parabeni). Prema propisu Ph. Eur. 7.0 mikrobiološki kvalitet preparata za primenu na koži treba da je u skladu sa kriterijumima koji su navedeni u kategoriji 2, a tečni i polučvrsti preparati namenjeni za primenu na jako oštećenu kožu su jednodozni i moraju da zadovolje zahteve za ispitivanje sterilnosti [11]. Preporučuje se da se sterilni kremovi i masti nanose na ulkus sterilnom špatulom ili rukavicama za jednokratnu upotrebu. MF 2008 [75] propisuju *Složenu mast srebro-nitrata* (sin. *Mikulitzeva mast*)⁷ koja pored srebro-nitrata (1 %) sadrži peruanski balzam (10 %). Srebro, osim antibakterijskog delovanja, modifikuje niz biohemijskih procesa za koje se smatra da pospešuju zarastanje rana i smanjuju inflamaciju. Uočeno je da joni srebra iz kremova slabo penetriraju u tkivo zahvaćeno patološkim procesom i delovanje je kratkotrajno, zbog čega je neophodno da se primenjuju više puta dnevno [78]. Na tržištu su dostupna medicinska sredstva tipa obloga i prekrivki za venske ulkuse koji su impregnirani česticama ili jedinjenjima srebra (Aquacel[®] Ag, ConvaTec, Velika Britanija; Acticoat[®], Smith & Nephew Medical, Velika Britanija; Vliwaktiv Ag, Lohmann & Rauscher International, Nemačka; Atrauman Ag, Paul Hartmann AG, Nemačka; Biatain Ag, Coloplast A/S, Danska) [79]. Primenjuju se jednom dnevno ili 1-2 puta nedeljno. Obično sadrže i hidrofilne polimere (alginati, polietilenglikoli, karmeloza-natrijum, hidrokispropilceluloza) koji obezbeđuju kontinuirano čišćenje

²¹ Nalazi se na *Spisku galenskih lekova koji se upotrebljavaju u humanoj medicini* (Pravilnik o galenskim lekovima koji se upotrebljavaju u humanoj medicini, Službeni glasnik RS, br. 85/2011).

ulkusa, održavaju vlažnost i mehanički štite područje rane. Acticoat[®] (Smith & Nephew, SAD) obloge sadrže jedan ili više slojeva hidrofilnog adsorbensa unutar jednog ili više slojeva od polietilena impregniranog nanočesticama srebra. Količina oslobođenog jona srebra iz nanočestica je 30 puta veća u poređenju sa kremovima sa 0,5% srebro-nitrata ili srebro-sulfadiazina. Povećanjem broja slojeva u oblozi se produžava baktericidno delovanje do 3 dana (Acticoat[®]) ili do 7 dana (Acticoat[®] 7). Obloge se kvase vodom za injekcije pre postavljanja i po potrebi, tokom primene, u cilju postizanja zadovoljavajućeg oslobađanja jona srebra i sprečavanja prekomernog isušivanje rane. Za kvašenje obloga sa srebrom ne koristi se fiziološki rastvor. U kliničkim ispitivanjima je pokazano da se primenom obloga sa nanočesticama srebra značajno doprinosi izlječenju venskih ulkusa čije zarastanje je otežano (≥ 12 nedelja) [80, 81].

Rektalni preparati sa vazoprotektivima

Hemoroidni čvorići (šuljevi) su varikoziteti submukozne unutrašnje hemoroidalne vene, koji su često praćeni krvarenjem, naročito pri defekaciji, težinom i peckanjem u čmaru [82]. Za ublažavanje analnog i perianalnog bola, svraba i upale povezane sa hemoroidima koriste se supozitorije i rektalne masti sa heparin-natrijumom, kortikosteroidima, lokalnim anestheticima, adstringensima, antisepticima, vazokonstriktorima, epitelizansima i/ili antiflogisticima (Tabela VI).

Tabela VI Registrovani lekovi za rektalnu primenu vazoprotektiva [7]

Table VI Marketed pharmaceutical products for rectal application of vasoprotectives [7]

Zaštićeni naziv leka	Proizvođač	Farmaceutski oblik	Aktivna/e supstanca/e i koncentracija	Pomoćne supstance
Hepathrombin [®] H ¹⁵	Hemofarm, Srbija	Rektalna mast	Heparin natrijum (65 i.j./g) + prednizolon (2,233 mg/g) + polidokanol* (30 mg/g)	Parafin, čvrsti; parafin, tečni; lanolin; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.
		Supozitorija	Heparin natrijum (120 i.j./g) + prednizolon (1,675 mg/g) + polidokanol* (30 mg/g)	Trigliceridi srednje dužine lanaca; silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni; gliceroltristearat; čvrsta mast.
Delmeson [®] 14	Jugoremedija, Srbija	Rektalna mast	Fluorometolon (0,2 mg/g) + neomicin (1,6 mg/g) + feniramin-hlorid (11,52 mg/g)	Eucerin, bezvodni (tip 3875); metilparahidroksibenzoat; propilparahidroksibenzoat; voda, prečišćena.
		Supozitorija	Fluorometolon (0,1 mg) + neomicin (3 mg) + feniramin-hlorid (7,4 mg)	Lecitin iz soje; trigliceridi, srednje dužine lanca (Migliol [®] 812); čvrsta mast (Witepsol [®] H 15); čvrsta mast (Witepsol [®] W 35).

Faktu® ¹⁴	Nycomed, Nemačka	Rektalna mast	Polikrezulen (10 mg/g) + cinhokain hlorid (50 mg/g)	Butilhidroksitoluen; natrijum-edetat; silicijum dioksid, koloidni, bezvodni; makrogol 300 i makrogol 1500, smeša jednakih delova; makrogol 400; makrogol cetilsteariletar; natrijum-hidroksid; prečišćena voda.
		Supozitorija	Polikrezulen (2,5 mg) + cinhokain hlorid (100 mg)	Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni; celuloza, mikrokristalna; lecitin iz soje, tečni; natrijum-hidroksid; čvrsta mast.

* lokalni anestetik i antipruritik

U MF 2008 [75] propisane su supozitorije protiv hemoroida sa cink-oksikom, bizmut subgalatom i rezorcinolom (*Suppositoria antihaemorrhoidalia I*), benzokainom, efedrin-hidrohloridom i cink oksikom (*Suppositoria antihaemorrhoidalia II*), odnosno, sa uljanim tečnim ekstraktom od kantariona (droga:tečni ekstrakt = 1:5) (*Suppositoria antihaemorrhoidalia III*)⁷. Aktivni sastojci masti protiv hemoroida koje su propisane u MF 2008 su efedrin-hidrohlorid, benzokain, rezorcinol, peruanski balzam, cink-oksik i bizmut subgalat (*Unguentum antihaemorrhoidale I*), odnosno, peruanski balzam, uljani tečni ekstrakt od kantariona (droga:tečni ekstrakt = 1:5) i alkoholni tečni ekstrakt od kamilice (droga:tečni ekstrakt = 1:2) (*Unguentum antihaemorrhoidale II*)⁷. Supozitorije protiv hemoroida se izrađuju sa polusintetskim liposolubilnim podlogama iz grupe čvrstih masti (*Adeps solidus*) koje se sastoje iz smeše triglicerida, diglicerida i monoglicerida zasićenih masnih kiselina (uglavnom C10-C18 atoma)²². Stabilne su, ne iritiraju sluzokožu rektuma, a na telesnoj temperaturi se tope. Lekovita supstanca ili smeša više lekovitih supstanci se disperguje (suspenduje) ili rastvori u jednostavnoj ili složenoj podlozi. Step en usitnjenosti suspendovanih aktivnih supstanci u supozitorijama protiv hemoroida koje propisuju MF 2008, iznosi 180, a u rektalnim mastima 250. Inkorporiranje hidrosolubilnih lekovitih supstanci u lipofilne podloge za izradu supozitorija i rektalnih masti obezbeđuje relativno brzo oslobađanje u rektalnoj šupljini. Podlozi se mogu dodavati sredstva za levigaciju čvrstih supstanci, kao što su trigliceridi srednje dužine lanaca, ricinusovo ulje i tečni parafin, kao i sredstva za regulisanje konzistencije (npr. beli pčelinji vosak, gliceroltristearat, silicijum-dioksid). Mogu da sadrže i solubilizatore (površinski aktivne supstance) (polisorbat 80, lauromakrogol 400) koji povećavaju brzinu rastvaranja i rastvorljivost lekovite supstance iz podloge, a mogu i da imaju ulogu pojačivača penetracije. Podloge u rektalnim mastima protiv hemoroida obično se sastoje od čvrstih, mekih i tečnih parafina, lanolina, biljnih ulja i sintetskih glicerida, a

²² Witepsol® (Sasol, Nemačka), Novata® (Cognis / BASF, Nemačka).

moгу da apsorbuju malu količinu vode. Za izradu masti protiv hemoroida koje propisuju MF 2008 [75] kao podloga se koristi *lanolinska mast* (*Cera lanae unguentum*, FM III), koja sadrži 12,5 % vode. Rektalne masti protiv hemoroida mogu se izrađivati i kao hidrofilne masti, sa podlogama koje se sastoje od čvrstih, polučvrstih i tečnih polietilenglikola (makrogola). Rektalne masti su jednostozni ili višedozni preparati koji se pakuju u pogodnom kontejneru (tubi) sa plastičnim aplikatorima. Farmaceutski preparati za lokalni tretman hemoroida primenjuju se nekoliko puta dnevno, po mogućnosti nakon pražnjenja creva. Za pravilnu primenu rektalnih preparata neophodno je da pacijent zauzme pogodan položaj (npr. leži na levom boku sa savijenom desnom nogom u kolenu ili stoji sa jednom nogom podignutom i oslonjenom na stolicu ili ivicu kade). Na vrh supozitorije se nanese pogodan hidrofilni lubrikans, a zatim se ona pažljivo uvede u anus pritiskom na bazu supozitorije kažiprstom, na približno 7,5 cm dubine (dužina prsta). Disanje treba da bude sporo, tako da se pospeši relaksacija rektalnog sfinktera. Pre upotrebe rektalnih masti aplikator se postavi na otvor tube i podmaže lubrikansom, a zatim se pažljivo uvede u anus. Pritiskanjem tube lek se istisne kroz perforacije duž aplikatora. Lagano zakretanje tube olakšava raspodelu masti po rektalnoj sluzokoži. Nakon toga, aplikator se lagano izvlači iz anusa i očisti toplom vodom i osuši, a višak leka se ukloni sa perianalnog područja. Primenjeni preparati mogu da izazovu nadražaj za izbacivanje ili nakon otapanja cure sa mesta primene. Polučvrsti rektalni preparati se mogu primenjivati i perianalno, najbolje uz korišćenje rukavica za jednokratnu upotrebu, komada sterilne gaze ili pogodnog plastičnog aplikatora [20].

Na svetskom tržištu dostupni su farmaceutski preparati za lokalno lečenje hemoroida u obliku rektalnih pena (Proctofoam[®] HC (hidrokortizonacetat (1,0 %) + pramokain-hidrohlorid (1,0 %), Meda Pharmaceuticals, Velika Britanija). Prednosti rektalnih pena u poređenju sa supozitorijama i rektalnim mastima su: jednostavna primena, dobro rasprostiranje i duže zadržavanje na mestu primene. Prema propisu Ph. Eur. 7.0 [11], rektalne pene su preparati koji se sastoje od velike zapremine gasa dispergovanog u tečnosti, koji sadrže jednu ili više lekovitih supstanci, površinski aktivnu materiju (surfaktant) koja obezbeđuje stvaranje pene i druge pomoćne materije. Moraju odgovarati zahtevima za *Farmaceutske preparate pakovane pod pritiskom* (*Aerosoli*). Pomoćni sastojci rektalne pene Proctofoam[®] HC su: cetilalkohol, emulgujući vosak i polioksietilen-10-steariletar (kao surfaktanti), metilparaben, propilparaben (konzervansi), propilenglikol (humektans), trietanolamin (sredstvo za regulisanje pH vrednosti) i prečišćena voda, a kao propelent je upotrebljena smeša izobutana i propana. Preparat je upakovan u kontejner (plastična boca) sa ventilom sa dozatorom. Volumen punjenja boce je predviđen za 36 doza. Pena se obrazuje iz tečnog preparata u toku primene, pritiskom na aktivator ventila. U zavisnosti od toga da li se primenjuje analno

ili perianalno, na otvor ventila se postavlja odgovarajući aplikator preko koga se oslobođena pena primenjuje [83].

U novijim istraživanjima [84, 85] razmatra se mogućnost za razvoj mukoadhezivnih rektalnih terapijskih sistema sa aktivnim supstancama za ublažavanje simptoma hemoroida. Rektalni terapijski sistemi sadrže mukoadhezivne polimere, kao što su poloksameri i polikarbofil (poliakrilna kiselina umrežena divinilglikolom), koji obezbeđuju duže zadržavanje i bolji kontakt leka sa sluzokožom rektuma, čime bi se omogućilo smanjenje učestalosti primene.

Zaključak

Lekovi sa antitromboticima i vazoprotektivima koji se upotrebljavaju u lečenju i prevenciji poremećaja venske cirkulacije dostupni su na tržištu u različitim farmaceutskim oblicima za parenteralnu (*i.v.* i *s.c.*) i peroralnu primenu, kao i za primenu na koži ili rektalnoj sluzokoži. Dominantno su zastupljeni konvencionalni farmaceutski oblici tipa: praškova za rastvore za *i.v.* injekcije/infuzije, rastvora za *i.v.* injekcije/infuzije, rastvora za *s.c.* injekcije, neobloženi i film tableta, tvrdih kapsula, kremova, gelova, masti, pasta, supozitorija, rektalnih masti i rektalnih pena. Tokom protekle dve decenije intenzivirani su naponi za izolovanje ili sintezu novih aktivnih supstanci (heparini male molekulske mase, fondaparinuks, dabigatran, rivaroksaban) i razvoj farmaceutskih preparata korišćenjem savremenih tehnoloških strategija, kao što su mikronizacija (mikročestice), nanonizacija (nanokristali), rekristalizacija, peletizacija, građenje kompleksa, inkapsulacija heparina u liposome i srodne koloidne nosače, ili upotrebom pomoćnih supstanci, kao što su solubilizatori i ubrzivači/pojačivači apsorpcije ili perkutane penetracije/permeacije, sa ciljem da se poboljšaju biofarmaceutske karakteristike, unapredi terapijska efikasnost, smanje neželjeni efekti i omogući manje komplikovana i neinvazivna primena leka. Nekoliko novijih lekova (Arixtra[®], Pradaxa[®], Xarelto[®], ViaTromb[®]) se već nalazi na tržištu.

U radu su obrađeni i medicinska sredstva (oblozi i prekrivke) sa srebrom (čestice ili jedinjenja) za tretman venskih ulkusa, kao i lekovi za lokalnu terapiju hemoroida.

Literatura

1. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje akutnih i hroničnih oboljenja vena. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2012.
(<http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2013/April/Sira%20verzija%20vodica%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20akutnih%20i%20hronicnih%20oboljenja%20vena.pdf>)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
2. Beckman JA. Diseases of the veins. *Circulation* 2002;106: 2170-2.
3. <http://svnnet.org/uploads/File/PatientEd/VenousDiseaseBk.pdf>
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
4. Noppeney T, Noppeney J, Winkler M, Kurth I. Acute superficial thrombophlebitis—therapeutic strategies. *Zbl Chir* Feb 2006; 131(1): 51-6.
5. <http://www.nice.org.uk/CG92>
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, *et al.* Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008; 133 (6 Suppl 6): 381S-453S.
7. Nacionalni registar lekova. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Beograd, 2012.
8. Hoffbrand AV, Moss PAH, eds. *Essential Haematology*, 6th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2011: 345-81.
9. Linhardt RJ. 2003 Claude S. Hudson award address in carbohydrate chemistry. Heparin: structure and activity. *J Med Chem* 2003; 46 (13): 2551-54.
10. *Jugoslovenska farmakopeja 2000*. Savremena administracija a.d.. Beograd, 2000.
11. *European Pharmacopoeia*, 7th ed. Council of Europe. Strasbourg, 2010.
12. Sweetman SC, ed. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 36th ed. London: Pharmaceutical Press, 2007: 1301-05.
13. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, Greaves M. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Brit J Haematol* 2006; 133 (1): 19-34.
14. Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994; 89: 1449-68.
15. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, *et al.* Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134 (3): 191-202.
16. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Feldstein W, Rosenbloom D, Gafni A *et al.* Subcutaneous low-molecular-weight heparin vs. warfarin for prophylaxis of deep vein thrombosis after hip or knee implantation. An economic perspective. *Arch Intern Med* 1997; 157 (3): 298-303.
17. McRae SJ, Ginsberg JS. Initial treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004; 110 (9 Suppl): I3-I9.
18. de Alvarenga Yoshida R, Yoshida WB, de Almeida Rollo H. New anticoagulants for the prophylaxis of venous thromboembolism. *J Vasc Bras* 2011; 10(2): 145-53.
19. Broadhead J, Gibson M. Parenteralni preparati. In: Gibson M, editor. *Preformulacija i formulacija lekova* (prvo izdanje na srpskom jeziku). Beograd: Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet; 2012. p. 345-67.
20. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC, eds. *Ansel's Pharmaceutical – 9th ed. Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

21. Jandik KA, Kruep D, Cartier M, Linhardt RJ. Accelerated stability studies of heparin. *J Pharm Sci* 1996; 85: 45-51.
22. Linhardt RJ, Gunay NS. Production and chemical processing of low molecular weight heparins. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25 (3 Suppl): 5-16.
23. Patel RP, Narkowicz C, Jacobson GA. Investigation of the effect of heating on the chemistry and antifactor Xa activity of enoxaparin. *J Pharm Sci* 2009; 98 (5): 1700-11.
24. Bedu-Addo FK. Understanding lyophilization formulation development. *Pharmaceutical Technology Lyophilisation* 2004; 10-18.
(<http://www.pharmtech.com/pharmtech/data/articlestandard/pharmtech/072004/84717/article.pdf>)
(Accessed/poslednji pristup: 15. 05. 2013.)
25. Sažetak karakteristika o leku: Streptase[®], prašak za rastvor za injekciju ili infuziju. (<http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=208473>)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
26. Sažetak karakteristika o leku: Antitrombin III Baxter, prašak i rastvarač za rastvor za infuziju. (<http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=306301>)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
27. Sažetak karakteristika o leku: Actilyse[®], prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju. (<http://www.alims.gov.rs/latin/lekovi/pretrazivanje-humanih-lekova/?id=210742>)
(Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
28. Harris NS, Winter WE. The International Normalized Ratio A Tool for Monitoring Warfarin Therapy. *Clinical Laboratory News* 2010; 36 (11).
(<http://www.aacc.org/publications/cln/2010/november/Pages/TheInternationalNormalizedRatio.aspx#>) (Accessed/poslednji pristup: 27. 04. 2013.)
29. [Dentali F](#), [Donadini MP](#), [Clark N](#), [Crowther MA](#), [Garcia D](#), [Hylek E](#) et al. [Warfarin Associated Research Projects and Other Endeavors \(WARPED\) Consortium](#). Brand name versus generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy* 2011; 31(4): 386-93. (doi: 10.1592/phco.31.4.386.)
30. Limin Z, Kwan WS, Sze YH, Bolger MB, Zhong Z. Effect of Generic Warfarin Sodium Formulation on Its Clinical Steady State Concentrations. 17th North American Regional ISSX Meeting (October 16 - 20, 2011) , Atlanta, SAD (P283).
(<http://issx.confex.com/issx/17NA/webprogram/Paper25885.html>) (Accessed/poslednji pristup: 15. 05. 2013.)
31. Zacchigna M, Di Luca G, Cateni F, Maurich V. Improvement of warfarin biopharmaceutics by conjugation with poly(ethylene glycol). *Eur J Pharm Sci* 2004; 23(4-5): 379-84.
32. Lin YH, Chen YS, Wu TC, Chen LJ. Enhancement of dissolution rate of mitotane and warfarin prepared by using microemulsion systems. *Colloid Surf. B-Biointerfaces* 2011; 85(2): 366-72.
33. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med* 2005; 353: 1028–40.
34. Eisert WG, Huel N, Stangier J, Wiene W, Clemens A, Van Ryn J. Dabigatran: An Oral Novel Potent Reversible Nonpeptide Inhibitor of Thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 1885-9.
35. Paliwal R, Paliwal SR, Agrawal GP, Vyas SP. Recent Advances in Search of Oral Heparin Therapeutics. *Med Res Rev* 2012; 32(2): 388-409.
36. Arbit E, Goldberg M, Gomez-Orellana I, Majuru S. Oral heparin: status review. *Thromb J* 2006, 4:6 (doi:10.1186/1477-9560-4-6).
37. Pineo G, Hull R, Marder V: Oral delivery of heparin: SNAC and related formulations. *Best Pract Res Clin Haematol* 2004; 17: 153-60.

38. Majuru S. Advances in the oral delivery of heparin from solid dosage forms using Emisphere's Eligenm[®] Oral Drug Delivery Technology. *Drug Deliv Technol* 2004; 4: 84-9.
39. Gillet JL. European and American guidelines on primary chronic venous disease: what's new? *Medicographia* 2011; 33(3): 285-91.
40. Tejerina T, Ruiz E. Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches. *Gen Pharmacol-Vasc S* 1998; 31(3): 357-60.
41. Smith PF, Maclennan K, Darlington CL. The neuroprotective properties of the Ginkgo biloba leaf: a review of the possible relationship to platelet-activating factor (PAF). *J Ethnopharmacol* 1996; 50: 131-9.
42. Geroulakos G, Nicolaidis AN. Controlled studies of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Angiology* 1994; 45: 549-53.
43. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
44. Chaumeil JC. Micronization: a method of improving the bioavailability of poorly soluble drugs. *Method Find Exp Clin* 1998; 20(3): 211-5.
45. Mauludin R, Müller RH, Keck CM. Development of an oral rutin nanocrystal formulation. *Int J Pharm* 2009; 370 (1-2): 202-9.
46. Kressmann S. Comparison of herbal medicinal products from Ginkgo biloba from the U.S. market. PhD Thesis, University of Frankfurt, Germany, 2001.
47. Gurley BJ. Emerging Technologies for Improving Phytochemical Bioavailability: Benefits and Risks. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 915-9.
48. Saraf AS. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia* 2010; 81(7): 680-9.
49. Sansone F, Rossi A, Del Gaudio P, De Simone F, Aquino RP, Lauro MR. Hesperidin Gastroresistant Microparticles by Spray-Drying: Preparation, Characterization, and Dissolution Profiles. *AAPS PharmSciTech* 2009; 10(2): 391-401.
50. Raake W, Binder M: Treatment of superficial thrombophlebitis. *Hamostaseologie* 2002; 22: 149-53.
51. Szczesny G, Veihelmann A, Nolte D, Olszewski WL, Messmer K. Heparin protects local skin microcirculation in 210 minutes-long intravital microscopy observations under general anaesthesia. *Eur J Med Res* 2001; 6 (4): 175-80.
52. Ebner F, Heller A, Rippke F, Tausch I. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6): 427-33.
53. Draelos ZD. Topical anti-inflammatory agents. *Cosmetic Dermatology* 2003; 16 (10): 41-2.
54. Chiummariello S, De Gado F, Monarca C, Ruggiero M, Carlesimo B, Scuderi N, Alfano C. Multicentric study on a topical compound with lymph-draining action in the treatment of the phlebostatic ulcer of the inferior limbs. *Il Giornale di chirurgia* 2009; 30 (11-12): 497-501.
55. http://www.dsm.com/en_US/downloads/dnpna/Allantoin_Brochure_04-005_single_pages.pdf (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
56. USP 31/NF-26. US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD; 2008.
57. [Novković VM](#), [Stojković Z](#), [Stanković MZ](#). Određivanje ukupnih karotena i karakterizacija uljanih ekstrakata cveta nevena (*Calendula officinalis*). Zbornik radova Tehnološkog fakulteta, Leskovac, 2005; 14: 80-8.
58. Belcaro G, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Cesarone MR, Incandela L, De Sanctis MT. Essaven gel: review of experimental and clinical data. *Angiology* 2001; 52 (1 Suppl): 1S-4S.

59. Incandela L, De Sanctis MT, Cesarone MR, Ricci A, Errichi BM, Dugal M et al. Treatment of superficial vein thrombosis: clinical evaluation of Essaven gel – a placebo-controlled, 8-week, randomized study. *Angiology* 2001; 52 (3 Suppl): 69S-72S.
60. De Sanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, Griffin M. Treatment of superficial vein thrombosis with standardized application of Essaven gel: a placebo-controlled, randomized study. 2001; 52 (3 Suppl): 57S-62S.
61. Vuleta G, Milić J, Primorac M, Savić S. *Farmaceutska tehnologija I*. Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet. Beograd, 2012.
62. Cesarone MR, Belcaro G, Errichi S, Cornelli U, Pellegrini L, Ruffini I et al. Topical Heparin: New Observations. *Angiology* 2007; 58 (1 Suppl): 16S-20S.
63. Sznitowska M, Janicki S. Percutaneous absorption of heparin: a critical review of experimental results. *Pol Merkuriusz Lek* 2000; 7 (43): 58-63.
64. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Feragalli B, Ippolito E, Corsi M et al. Topical formulation of heparin is effective in reducing the symptoms of superficial venous thrombosis: a monocenter, observer-blind, placebo-controlled randomized study. *Panminerva Med* 2011; 53 (3 Suppl 1): 3-11.
65. Vecchio C, Frisinghelli A. Topically applied heparins for the treatment of vascular disorders: a comprehensive review. *Clin Drug Invest* 2008; 28 (10): 603-14.
66. New RRC, ed. *Liposomes a practical approach*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1990: 1- 67.
67. *Deutscher Arzneimittel – Codex, Neues Rezeptur – Formularium (DAC/NRF)*. Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH, Eschborn Deutscher Apotheker – Verlag. Stuttgart, 2007.
68. [Rades T](#), [Gerke A](#), [Schütze W](#), [Müller-Goymann CC](#). Characterization of a commercial liposome spray. *Pharmazie* 1997; 52 (1): 44-50.
69. Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Minar E, Hirschl M. Liposomal heparin-spraygel in comparison with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with superficial venous thrombosis. A randomized, controlled, open multicentre study. *Journal für Kardiologie* 2003; 10 (9): 375-78.
70. [Katzenschlager R](#), [Ugurlouglu A](#), [Sipos G](#), [Bihari I](#), [Anyova EB](#), [Hirschl M](#) et al. **Efficacy and tolerability of liposomal heparin spraygel as an add-on treatment in the management of superficial venous thrombosis.** *Angiology* 2007; 58 (1 Suppl): 27S-35S.
71. [Górski G](#), [Szopiński P](#), [Michalak J](#), [Marianowska A](#), [Borkowski M](#), [Geremek M](#) et al. Liposomal heparin spray: A new formula in adjunctive treatment of superficial venous thrombosis. *Angiology* 2005; 56 (1): 9-17.
72. Ogunsola OA, Kraeling ME, Zhong S, Pochan DJ, Bronaugh RL, Raghavan SR. Structural analysis of “flexible” liposome formulations: new insights into the skin-penetrating ability of soft nanostructures. *Soft Matter* 2012; 8 (40): 10226-32.
73. Song YK, Kim CK. Topical delivery of low-molecular-weight heparin with surface-charged flexible liposomes. *Biomaterials* 2006; 27 (2): 271-80.
74. Song YK, Hyun SY, Kim HT, Kim CK, Oh JM. Transdermal delivery of low molecular weight heparin loaded in flexible liposomes with bioavailability enhancement: comparison with ethosomes. *J Microencapsul*, 2011; 28 (3): 151-58.
75. **Magistralne formule 2008. Farmaceutsko društvo Srbije. Beograd, 2008.**
76. Reich-Schupke S, Altmeyer P, Stiicker M. Actual procedures of diagnostics and treatments of crural venous ulcer in specialized German praxis and clinics Results of a survey during the annual meeting of the German Society of Phlebology in Bochum, October 2008. *Phlebologie* 2009; 38 (2): 77-82.
77. [Đuran V](#), [Matić M](#), [Javanović M](#), [Mimica N](#), [Gajinov Z](#), [Poljački M](#) et al. Results of the clinical examination of an ointment with marigold (*Calendula officinalis*) extract in the treatment of venous leg ulcers. *Int J Tissue React* 2005; 27(3): 101-6.

78. Lansdown AB. Silver in health care: antimicrobial effects and safety in use. *Curr Probl Dermatol* 2006; 33: 17-34.
79. <http://www.alims.gov.rs/ciril/medicinska-sredstva/pretrazivanje-medicinskih-sredstava/> (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
80. Roberts C, Ivins N, Widgerow A. Acticoat™ and Allevyn™ Ag. *Wounds International* 2011; 2 (2): s7-s12.
81. **Fong J, Wood F. Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *Int J Nanomed* 2006; 1 (4) 441-49.**
82. H. Baker. Hemorrhoids. In: Longe JL, editor. *Gale Encyclopedia of Medicine*. 3rd ed. Detroit: Gale; 2006: 1766–9.
83. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/14163/SPC> (Accessed/poslednji pristup: 27.04.2013.)
84. Boddupalli BM, Mohammed ZNK, Nath AR, Banji D. Mucoadhesive drug delivery system: An overview. *J Adv Pharm Technol Res* 2010; 1 (4): 381-7.
85. Park TH, Kim ST, Park JS, Choi HG, Kim HT, Kim CK. Effect of zinc oxide on the rheological and mucoadhesive properties of poloxamer 407-based mucoadhesive thermosensitive gel. *Drug Dev Ind Pharm* 2010; 36 (12): 1436-43.

Pharmaceutical preparations in prevention and therapy of venous disorders: *pharmaceutical technology aspects*

Ljiljana Đekić*, Danina Krajišnik, Jelena Đuriš, Marija Primorac

Department of Pharmaceutical technology and Cosmetology, University of Belgrade –
Faculty of Pharmacy, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

(* E-mail: ljiljanadjek@gmail.com; Tel: +381113951359)

Summary

The main purposes of pharmacotherapy in deep and superficial venous thrombosis are prevention and therapy of acute and chronic venous insufficiency as well as complications such as pulmonary embolism, dermatoses, venous ulcers and infection. The main therapeutics are: thrombolytics (streptokinase, alteplase), anticoagulants (heparin, enoxaparin, rivaroxaban, dalteparin, nadroparin, fondaparinux, warfarin, acenocumarol, dabigatran etexilate, rivaroxaban) and vasoprotectives for oral administration (calcium dobesilate, bioflavonoids and plant extracts with vasoprotective activity), cutaneous application (heparin, heparinoids, aescin, troxerutin) and rectal administration (heparin in combination with corticosteroids, local anesthetics, epithelization agents and/or adstringents). Marketed pharmaceutical preparations for prevention and therapy of venous disorders are conventional dosage forms for: parenteral administration of antithrombotics (powder for solution for *i.v.* injection/infusion, solution for *i.v.* injection/infusion, solution for *s.c.* injection), oral administration of anticoagulants and vasoprotectives (tablets, film-coated tablets, hard capsules), cutaneous application (creams, hydrogels, ointments, pastes) and rectal administration (suppositories, rectal ointments, rectal foams). With suitable selection of the active substance form (low-molecular weight heparins, pro-drug dabigatran etexilate), technological processing (micronisation, nanonisation, recrystallization, peletization), excipients (e.g., solubilizers, absorption enhancers or percutaneous penetration/permeation enhancers), as well as by incorporation of the active substance into an appropriate vehicle/basis or by drug carrier incapsulation (e.g., liposomes), the improvements of biopharmaceutical profile, adherence, therapeutic efficacy and safety of such pharmaceutical preparations are achievable.

Keywords: antithrombotics; vasoprotectives;
conventional pharmaceutical dosage forms; liposomal gels;
rectal foams; wound dressings.
